PROTEÍNAS LACRIMAIS COMO POTENCIAIS BIOMARCADORES DE COMPROMETIMENTO COGNITIVO E DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Lacrimal proteins as potential biomarkers of cognitive impairment and alzheimer's disease: an integrative review

Proteínas lagrimales como potenciales biomarcadores de deterioro cognitivo y enfermedad de alzheimer: una revisión integrativa

Carlos Daniel Soares de Sousa. Estudante de Medicina do Centro Universitário de Patos (UNIFIP). E-mail:souzacarlosdanielsoares@gmail.com.

Ana Alice Batista Cordeiro de Amaral. Estudante de Medicina do Centro Universitário de Patos (UNIFIP). E-mail. anaamaral@med.fiponline.edu.br.

Rebeca Rocha da Silva Soares Cavalcante. Estudante de Medicina do Centro Universitário de Patos (UNIFIP). E-mail. rebecacavalcante@med.fiponline.edu.br

Julia Trigueiro Leite Pegado. Estudante de Medicina do Centro Universitário de Patos (UNIFIP). E-mail. juliapegado@med.fiponline.edu.br

Rodrigo Eduardo Lopes Costa. Estudante de Medicina do Centro Universitário de Patos (UNIFIP). E-mail. rodrigocosta@med.fiponline.edu.br

Milena Nunes Alves de Sousa. Docente do curso de medicina no Centro Universitário de Patos (UNIFIP). E-mail. milenanunes@fiponline.edu.br

Autor correspondente: *Carlos Daniel Soares de Sousa.* souzacarlosdanielsoares@gmail.com

Submetido: 24/10/2026
Aprovado: 03/11/2026

ISSN 2177-5052

Resumo

Analisar as evidências disponíveis na literatura acerca das proteínas presentes no fluido lacrimal associadas ao comprometimento cognitivo e à doença de Alzheimer, identificando as principais proteínas estudadas e avaliando seu potencial como biomarcadores não invasivos para o diagnóstico e a detecção precoce dessas condições. Foi realizada uma Revisão Integrativa da Literatura, usando as bases *PubMed*, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), utilizando os termos "*tears AND (protein OR biomarker) AND ("cognitive impairment" OR "Alzheimer disease*")". Foram incluídos estudos publicados entre 2016 e 2026, em português, espanhol ou inglês, disponíveis gratuitamente na íntegra e relacionados à questão norteadora. Dos 137 estudos inicialmente identificados, 20 foram selecionados após aplicação dos critérios de elegibilidade, sendo posteriormente organizados e categorizados em quadros quanto às proteínas lacrimais e ao seu potencial diagnóstico. Os resultados evidenciaram que evidências exploratórias foram mais recorrentes, correspondendo a 55% (n=11) dos estudos, enquanto 35% (n=7) apresentaram proteínas com potencial diagnóstico. Em 10% (n=2), não foi demonstrado potencial diagnóstico, destacando-se a necessidade de maior validação e padronização metodológica. Conclui-se que o proteoma lacrimal apresenta potencial como fonte minimamente invasiva de biomarcadores para comprometimento cognitivo e doença de Alzheimer, com proteínas como Aβ1-42, CAP1, GSS, lipocalina-1, lisozima-C, lacritina, t-Tau e p-Tau demonstrando associações e, em alguns estudos, capacidade discriminatória. Entretanto, a heterogeneidade dos marcadores e métodos limita sua aplicação clínica, sendo necessários estudos maiores, longitudinais e padronizados para confirmar sua especificidade, reprodutibilidade e desempenho diagnóstico.

Palavras-Chave: Lágrimas. Proteômica. Doenças Neurodegenerativas.

Abstract

To analyze the literature regarding proteins present in tear fluid associated with cognitive impairment and Alzheimer's disease, identifying key proteins and evaluating their potential as non-invasive biomarkers for the diagnosis and early detection of these conditions. An integrative literature review was conducted using the PubMed, Virtual Health Library (VHL), and CAPES Journal Portal databases, with the search terms "tears AND (protein OR biomarker) AND ("cognitive impairment" OR "Alzheimer Disease")". Studies published between 2016 and 2026 in Portuguese, Spanish, or English were included if they were available in full text free of charge and relevant to the guiding question. Of the 137 studies initially identified, 20 were selected after applying eligibility criteria and were subsequently organized and categorized in tables regarding tear proteins and their diagnostic potential. The results showed that exploratory studies were the most frequent, accounting for 55% (n=11) of the total, while 35% (n=7) identified proteins with diagnostic potential. In 10% (n=2) of the studies, no diagnostic potential was demonstrated, highlighting the need for further validation and methodological standardization. We conclude that the tear proteome holds potential as a minimally invasive source of biomarkers for cognitive impairment and Alzheimer's disease; proteins such as Aβ1-42, CAP1, GSS, lipocalin-1, lysozyme-C, lacritin, t-Tau, and p-Tau demonstrated associations and, in some studies, discriminatory capacity. However, the heterogeneity of markers and methods limits their clinical application, and larger, longitudinal, and standardized studies are needed to confirm their specificity, reproducibility, and diagnostic performance.

ISSN 2177-5052

KeywordS: Tears. Proteomics. Neurodegenerative diseases.

Resumen
Objetivo: Analisar las evidencias disponibles en la literatura sobre las proteínas presentes en el fluido lagrimal asociadas al deterioro cognitivo y a la enfermedad de Alzheimer, identificando las principales proteínas estudiadas y evaluando su potencial como biomarcadores no invasivos para el diagnóstico y la detección precoz de estas afecciones. Método: Se realizó una revisión integrativa de la literatura utilizando las bases de datos PubMed, la Biblioteca Virtual en Salud (BVS) y el Portal de Revistas de la Coordinación de Perfeccionamiento de Personal de Nivel Superior (CAPES), empleando los términos “tears AND (protein OR biomarker) AND ("cognitive impairment" OR "Alzheimer disease")”. Se incluyeron estudios publicados entre 2016 y 2026, en portugués, español o inglés, disponibles de forma gratuita en texto completo y relacionados con la pregunta de investigación. De los 137 estudios identificados inicialmente, se seleccionaron 20 tras aplicar los criterios de elegibilidad; posteriormente, estos fueron organizados y categorizados en tablas según las proteínas lagrimales y su potencial diagnóstico. Resultados: Los resultados mostraron que las evidencias de carácter exploratorio fueron las más frecuentes, correspondiendo al 55% (n=11) de los estudios, mientras que el 35% (n=7) presentó proteínas con potencial diagnóstico. En el 10% (n=2) no se demostró potencial diagnóstico, lo que pone de relieve la necesidad de una mayor validación y estandarización metodológica. Conclusión: Se concluye que el proteoma lagrimal presenta potencial como fuente mínimamente invasiva de biomarcadores para el deterioro cognitivo y la enfermedad de Alzheimer; proteínas como Aβ1-42, CAP1, GSS, lipocalina-1, lisozima-C, lacritina, t-Tau y p-Tau han demostrado asociaciones y, en algunos estudios, capacidad discriminatoria. Sin embargo, la heterogeneidad de los marcadores y métodos limita su aplicación clínica, por lo que son necesarios estudios más amplios, longitudinales y estandarizados para confirmar su especificidad, reproducibilidad y rendimiento diagnóstico.

Palabras clave: Lágrimas. Proteómica. Enfermedades neurodegenerativas.

Introdução

A doença de Alzheimer (DA) constitui uma doença neurodegenerativa progressiva, caracterizada pelo comprometimento gradual de funções cognitivas, especialmente da memória, do raciocínio e do julgamento, além de alterações comportamentais e de personalidade. À medida que a doença evolui, essas alterações tornam-se progressivamente mais acentuadas, comprometendo a autonomia do indivíduo e interferindo significativamente na realização das atividades cotidianas. Sob essa ótica, o declínio cognitivo associado à DA representa importante desafio clínico, sobretudo diante do caráter progressivo da doença e da necessidade de sua identificação em estágios iniciais, nos quais intervenções e estratégias de

acompanhamento podem apresentar maior relevância (Tenchov *et al*., 2024).

Sob o ponto de vista fisiopatológico, a doença de Alzheimer está associada a alterações neuronais progressivas e ao acúmulo anormal de proteínas no tecido cerebral, destacando-se a formação de placas β-amiloides e de emaranhados neurofibrilares de tau, alterações intimamente relacionadas à fisiopatologia da doença (Tenchov *et al*., 2024). Nessa perspectiva, a identificação precoce das alterações associadas à doença torna-se fundamental, reforçando a necessidade de estratégias diagnósticas capazes de identificá-las em estágios iniciais. Nos últimos anos, métodos não invasivos têm recebido crescente atenção por apresentarem vantagens relacionadas à acessibilidade, segurança e custo-efetividade, configurando-se como uma perspectiva promissora para o aprimoramento da detecção precoce da doença de Alzheimer (Vrahatis *et al*., 2023).

Diante da necessidade de métodos diagnósticos mais acessíveis, a estreita relação entre o cérebro e o sistema visual tem despertado interesse na investigação de biomarcadores presentes nas lágrimas para a doença de Alzheimer. Nesse contexto, o filme lacrimal apresenta-se como uma matriz biológica potencialmente relevante para a identificação de alterações associadas à doença, em razão de sua fácil acessibilidade, composição relativamente constante e possibilidade de obtenção por procedimentos de coleta simples e não invasivos. Essas características conferem às lágrimas potencial como uma alternativa às abordagens diagnósticas mais invasivas, favorecendo a investigação de biomarcadores que possam contribuir para a detecção precoce e o acompanhamento da doença de Alzheimer (Kaštelan *et al*., 2023).

Desse modo, diante do potencial do filme lacrimal como fonte de biomarcadores, diferentes proteínas têm sido investigadas quanto à sua associação com a doença de Alzheimer. Entre os marcadores avaliados, destacam-se a β-amiloide 42 (Aβ42) e a proteína tau fosforilada (p-tau), ambas relacionadas a alterações características da fisiopatologia da doença. Logo, a presença desses biomarcadores nas lágrimas tem despertado interesse em razão de seu possível valor diagnóstico e de seu potencial custo-efetividade, ampliando as perspectivas para o desenvolvimento de estratégias menos invasivas de investigação da doença de Alzheimer (Zaheer *et al*., 2024).

Assim, apesar dos achados promissores relacionados à utilização de componentes oculares como potenciais biomarcadores da doença de Alzheimer, sua aplicação para a

detecção precoce da doença ainda se encontra em desenvolvimento. As evidências disponíveis sugerem uma possível relação entre alterações oculares e os processos neurodegenerativos cerebrais, mas a utilidade desses achados como marcadores precoces ainda não está plenamente estabelecida. Dessa forma, a necessidade de maior consolidação das evidências disponíveis reforça a importância de reunir e analisar criticamente os resultados acerca das alterações presentes no filme lacrimal associadas ao comprometimento cognitivo e à doença de Alzheimer (Romaus-Sanjurjo *et al*., 2022).

Diante desse contexto, objetiva-se analisar as evidências disponíveis na literatura acerca das proteínas presentes no fluido lacrimal associadas ao comprometimento cognitivo e à doença de Alzheimer, identificando as principais proteínas estudadas e avaliando seu potencial como biomarcadores não invasivos para o diagnóstico e a detecção precoce dessas condições.

Método

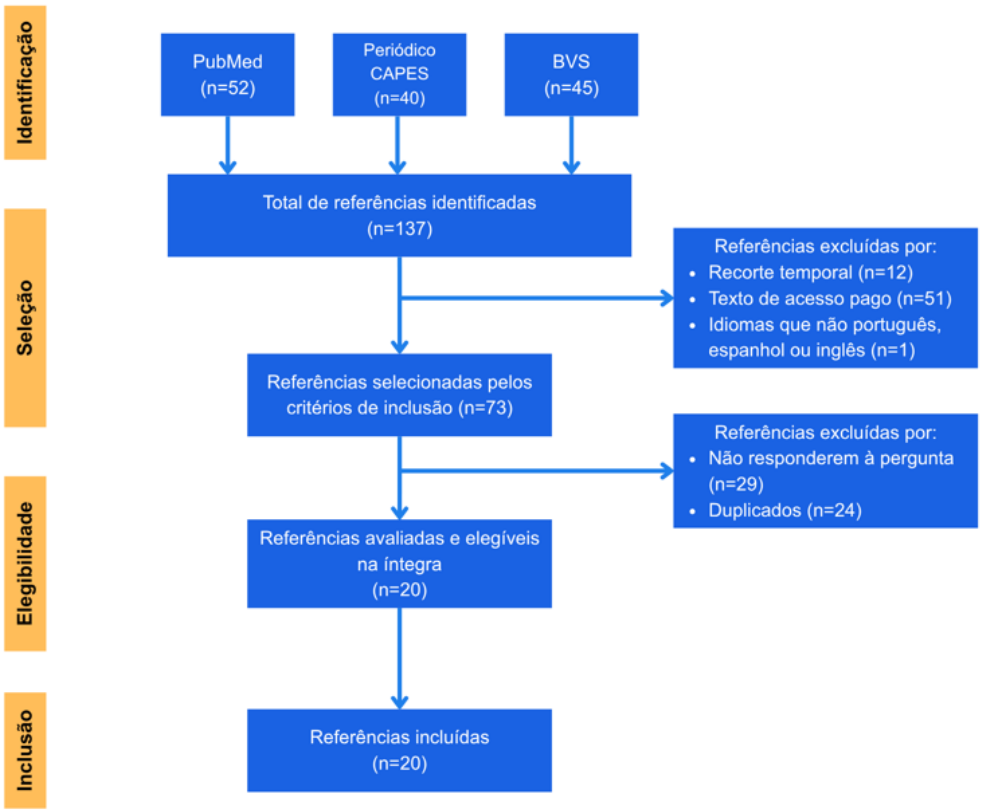
A Revisão Integrativa da Literatura (RIL) constitui uma modalidade de pesquisa secundária que possibilita a identificação, análise e síntese de evidências provenientes de estudos previamente publicados sobre uma temática específica, seguindo uma abordagem sistemática, transparente e criteriosa, de acordo com as diretrizes propostas por De Sousa, Bezerra e Do Egypto (2023).

A primeira etapa metodológica foi a formulação da pergunta de pesquisa, sendo estabelecido o seguinte questionamento: “Quais proteínas presentes no fluido lacrimal apresentam associação com comprometimento cognitivo ou doença de Alzheimer e qual é o seu potencial como biomarcadores não invasivos?”

Os estudos incluídos neste trabalho foram pré-selecionados e selecionados de maneira sistemática, a partir de buscas realizadas nas bases de dados *PubMed*, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e no Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). Para a pesquisa, utilizou-se os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), combinados pelo operador booleano AND, em inglês, com os termos *tears AND (protein OR biomarker) AND ("cognitive impairment" OR "Alzheimer disease").* Como critérios de inclusão, foram considerados elegíveis os textos disponíveis gratuitamente e em

sua versão integral, publicados nos idiomas português, espanhol ou inglês, no período de 2016 a 2026, desde que apresentassem relação com a temática investigada e respondessem à questão norteadora da pesquisa. Foram excluídos editoriais, cartas ao editor, teses, dissertações e monografias, além de estudos duplicados, dos quais apenas uma versão foi considerada, e que não abordassem ao tema proposto ou respondiam à questão norteadora. Na pesquisa prévia encontrou-se 137 estudos e após a aplicação dos critérios de elegibilidade, restaram 20 estudos condizentes com os objetivos pretendidos (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma de seleção dos estudos



Fonte: Dados de pesquisa, 2026.

Com a seleção dos 20 estudos que contemplaram a amostra, inicialmente foi realizada a organização e categorização dos estudos, de acordo com autor, ano de publicação, periódico, idioma e tipo de estudo. Foram trabalhadas as seguintes categorias: Proteínas com potencial diagnóstico; Proteínas sem potencial diagnóstico demonstrado; Evidências exploratórias sobre

proteínas lacrimais. Por fim, na quinta e sexta etapa da RIL dedicou-se, respectivamente, a interpretação dos resultados e a apresentação da revisão, permitindo, assim, uma síntese do conhecimento.

Resultados

No quadro 1, pode-se observar a caracterização geral dos artigos selecionados para integrar a Revisão Integrativa de Literatura. Quanto às características bibliográficas dos 20 estudos selecionados, observou-se maior concentração de publicações no *Journal of Alzheimer's Disease*, que apresentou quatro artigos (20,0%), seguido pelo *International Journal of Molecular Sciences* e pelo *Scientific Reports*, com dois artigos cada (10,0%). Os demais 12 periódicos apresentaram um artigo cada, correspondendo individualmente a 5,0% da amostra. Essa distribuição evidencia a dispersão da produção científica sobre biomarcadores lacrimais em diferentes periódicos e áreas do conhecimento.

Em relação ao idioma, houve predominância absoluta do inglês, presente nos 20 artigos selecionados (100,0%). Quanto ao delineamento metodológico, predominaram as revisões da literatura, correspondendo a sete artigos (35,0% da amostra), destas cinco eram revisões narrativas (25,0%) e duas revisões sistemáticas (10,0%). Quanto ao autor principal, Virve Kärkkäinen apresentou maior frequência como primeira autora, estando presente em quatro dos estudos selecionados (20,0%).

Quadro 1 - Caracterização geral dos artigos selecionados para compor a RIL.

Autores (ano)	Título	Idioma	Periódico	Tipo de estudo
Bălaşa, Chircov e Grumezescu (2020).	*Body fluid biomarkers for Alzheimer's disease—an up-to-date overview.*	Inglês	*Biomedicines*	Artigo de revisão narrativa

Cennamo *et al.* (2020)	*Surface-enhanced Raman spectroscopy of tears: toward a diagnostic tool for neurodegenerative disease identification.*	Inglês	*Journal of biomedical Optics*	Experimental
Chaitanuwong *et al.* (2023)	*Potential ocular biomarkers for early detection of Alzheimer's disease and their roles in artificial intelligence studies.*	Inglês	*Neurology and Therapy*	Artigo de revisão narrativa
Chmiel *et al.* (2026)	*Emerging Function of Prolactin-Inducible Protein—Is This Important Tear Protein Found in Alzheimer's Disease?*	Inglês	*Cells*	Artigo de revisão narrativa
Fotovat-Ahmadi *et al.* (2025)	*The ocular surface tear film as a biomarker for systemic health*	Inglês	*The ocular surface*	Artigo de revisão narrativa
Gharbiya *et al.* (2023)	*Beta-amyloid peptide in tears: an early diagnostic marker of Alzheimer's disease correlated with choroidal thickness.*	Inglês	*International Journal of Molecular Sciences*	Observacional clínico
Gijs *et al.* (2021)	*Association of tear fluid amyloid and tau levels with disease severity and neurodegeneration.*	Inglês	*Scientific Reports*	Observacional
Kalló *et al.* (2016)	*Changes in the chemical barrier composition of tears in Alzheimer's disease reveal potential tear diagnostic biomarkers.*	Inglês	*Plos One*	Observacional

Kärkkäinen *et al.* (2026)	*Altered tear fluid protein expression in persons with mild cognitive impairment.*	Inglês	*Journal of Alzheimer's Disease*	Transversal
Kärkkäinen *et al.* (2025a)	*Altered tear fluid protein expression in persons with mild Alzheimer's disease in proteins involved in oxidative stress, protein synthesis, and energy metabolism.*	Inglês	*Journal of Alzheimer's Disease*	Transversal
Kärkkäinen *et al.* (2025b)	*Neuroinflammation markers in tear fluid of mild Alzheimer's disease.*	Inglês	*Journal of Molecular Neuroscience*	Transversal
Kärkkäinen *et al.* (2025c)	*Tear fluid reflects the altered protein expressions of Alzheimer's disease patients in proteins involved in protein repair and clearance system or the regulation of cytoskeleton.*	Inglês	*Journal of Alzheimer's Disease*	Observacional
Kaštelan *et al.* (2023)	*Tear biomarkers and Alzheimer's disease*	Inglês	*International Journal of Molecular Sciences*	Revisão narrativa
Król-Grzymała *et al.* (2022)	*Tear biomarkers in Alzheimer's and Parkinson's diseases, and multiple sclerosis: implications for diagnosis (systematic review).*	Inglês	*International Journal of Molecular Sciences*	Revisão sistemática
López-Cuenca *et al.* (2026)	*Tears as a window to Alzheimer's disease: A systematic review of biomarkers for early detection.*	Inglês	*Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*	Revisão sistemática

Sampani *et al.* (2024)	*Neurodegenerative biomarkers in different chambers of the eye relative to plasma: an agreement validation study.*	Inglês	*Alzheimer's Research & Therapy*	Transversal
Schmeetz *et al.*, (2025)	*Enrichment of phosphorylated Tau 181 levels in tear fluid-derived extracellular vesicles.*	Inglês	*Neurobiology of Disease*	Observacional
Van de Sande *et al.* (2026)	*Association of tear fluid glutathione synthetase and glutathione levels with amyloid positivity.*	Inglês	*Scientific reports*	Observacional
Van de Sande *et al.* (2023)	*Tear biomarkers for Alzheimer's disease screening and diagnosis (the TearAD study): design and rationale of an observational longitudinal multicenter study.*	Inglês	*BMC Neurology*	Observacional multicêntrico
Yuan *et al.* (2024)	*Tear proteomic signature associated with mild cognitive impairment and dementia: an exploratory analysis.*	Inglês	*Alzheimer's & Dementia*	Caso-controle

Fonte: Dados de pesquisa, 2026.

De acordo com o quadro 2 e, a partir das contribuições dos trabalhos desta revisão, foi possível discutir a temática estudada e reunir informações acerca do uso do proteoma lacrimal como biomarcador diagnóstico não invasivo para a doença do Alzheimer ou para o comprometimento cognitivo.

A análise dos estudos evidenciou predominância de resultados exploratórios, correspondendo a 55% (n=11) dos trabalhos. Nessa categoria, foram identificadas proteínas lacrimais com alterações associadas ao comprometimento cognitivo ou à doença de Alzheimer, porém sem evidências suficientes para estabelecer sua utilidade diagnóstica, reforçando a necessidade de validação em amostras maiores, padronização metodológica e

confirmação de sua reprodutibilidade.

As proteínas com potencial diagnóstico corresponderam a 35% (n=7) dos estudos. Nesta categoria, os trabalhos identificaram marcadores com capacidade discriminatória para a Doença de Alzheimer especificamente (por exemplo: Aβ1-42) ou, de forma mais ampla, para quadros de comprometimento cognitivo/demência. Por outro lado, 10% (n=2) dos trabalhos relataram alterações proteicas sem potencial diagnóstico demonstrado, seja pela ausência de capacidade discriminatória significativa, seja pela insuficiência de evidências para sustentar sua aplicação como biomarcadores.

Quadro 2 - Categorização dos estudos selecionados na pesquisa

Categorias	Autores (Ano)	n	%
Proteínas com potencial diagnóstico	Bălașa, Chircov & Grumezescu, (2020); Chaitanuwong *et al.* (2023); Gharbiya *et al.* (2023); Kalló *et al.* (2016); Kaštelan *et al.* (2023); van de Sande *et al.* (2026); Yuan *et al.* (2024).	7	35
Proteínas sem potencial diagnóstico demonstrado	Chmiel *et al.* (2026); Gijs *et al.* (2021).	2	10
Achados exploratórios sobre o potencial diagnóstico de proteínas lacrimais	Cennamo *et al.* (2020); Fotovat-Ahmadi *et al.* (2025); Kärkkäinen *et al.* (2025a); Kärkkäinen *et al.* (2025b); Kärkkäinen *et al.* (2025c); Kärkkäinen *et al.* (2026); Król-Grzymała *et al.* (2022); López-Cuenca *et al.* (2026); Sampani *et al.* (2024); Schmeetz *et al.* (2025); van de Sande *et al.* (2023).	11	55

Fonte: Elaborado pelo autor, 2026.

Discussão

Os achados desta revisão integrativa evidenciaram predominância de estudos exploratórios, os quais sugerem que a investigação de proteínas lacrimais como biomarcadores da doença de Alzheimer ainda se encontra em uma etapa de descoberta e validação inicial, embora uma parcela relevante dos trabalhos já apresente resultados compatíveis com capacidade de discriminação entre indivíduos com doença e controles. Os estudos investigaram desfechos distintos, incluindo alterações proteômicas em indivíduos com diagnóstico de doença de Alzheimer, comprometimento cognitivo leve ou demência, bem como alterações biológicas relacionadas à patologia amiloide. Essa diversidade exige

cautela na interpretação dos resultados, uma vez que a identificação de proteínas associadas ao comprometimento cognitivo ou a alterações neuropatológicas não implica, necessariamente, especificidade diagnóstica para a doença de Alzheimer.

Diante da crescente prevalência da doença de Alzheimer associada ao envelhecimento populacional, a identificação de biomarcadores que permitam uma investigação precoce, acessível e minimamente invasiva constitui uma perspectiva relevante para o diagnóstico da doença. Nesse contexto, o fluido lacrimal apresenta potencial como matriz biológica para a investigação de biomarcadores, especialmente por possibilitar uma coleta simples, de baixo custo e com menor invasividade em comparação a métodos como a análise do líquido cefalorraquidiano e a tomografia por emissão de pósitrons (van de Sande *et al.*, 2023).

A DA apresenta como principais características neuropatológicas o acúmulo de placas amiloides e a patologia relacionada à proteína tau, incluindo emaranhados neurofibrilares. As placas amiloides são constituídas predominantemente por peptídeos β-amiloides (Aβ) agregados e oligoméricos, com destaque para a isoforma Aβ42. Nesse contexto, o desenvolvimento de biomarcadores em fluidos biológicos e por tomografia por emissão de pósitrons (PET) tem sido fundamental para a identificação in vivo da patologia amiloide cerebral e para o avanço da compreensão da participação do Aβ na fisiopatologia da doença de Alzheimer (Cohen *et al.*, 2019).

No âmbito dos achados exploratórios e ópticas, análises por espectroscopia identificaram variações na composição lacrimal atribuídas à lactoferrina e à lisozima ao comparar indivíduos saudáveis e pacientes com DA (Cennamo *et al.*, 2020). No entanto, não foi possível identificar biomarcadores específicos da doença de Alzheimer, uma vez que as alterações observadas pela espectroscopia refletiram modificações sutis na composição lacrimal, possivelmente relacionadas a alterações nos níveis de substâncias associadas ao processo patológico da doença.

Por sua vez, a avaliação de marcadores de neuroinflamação identificou 14 proteínas lacrimais com expressão alterada em estágios leves da doença, desempenhando papéis em processos inflamatórios e imunológicos (Kärkkäinen *et al.*, 2025b). Esses dados são relevantes diante da participação da neuroinflamação na fisiopatologia da doença de Alzheimer, sugerindo que alterações no perfil proteico lacrimal podem refletir mecanismos associados à doença. Contudo, por se tratar de estudo piloto com amostra reduzida e sem

mensuração direta dos marcadores clássicos (β-amiloide e tau), a confirmação em coortes ampliadas permanece necessária.

Em termos de identificação de risco precoce, a detecção de níveis elevados de beta-amilóide 42 (Aβ42) no fluido lacrimal de indivíduos cognitivamente hígidos com histórico familiar de DA indica um potencial preditivo promissor (Del Prete *et al.*, 2021). Notadamente, a ausência do marcador em indivíduos com conjuntivite viral também foi apontada como evidência inicial de que processos inflamatórios oculares podem não interferir significativamente em sua detecção, embora a validação diagnóstica ainda requeira amostragens maiores.

Entre outros trabalhos de Kärkkäinen e colaboradores há duas pesquisas transversais, no primeiro trabalho, Kärkkäinen *et al.* (2025a) conseguiram identificar 16 proteínas com expressão alterada no tecido conjuntivo lacrimal de indivíduos com doença de Alzheimer, relacionadas principalmente ao estresse oxidativo, à síntese proteica e ao metabolismo energético. Entre elas, a citocalasina T (CYTC) foi destacada como candidata a biomarcador, corroborando achados anteriores. Entretanto, por se tratar de um estudo piloto com amostra reduzida, os autores ressaltam a necessidade de confirmação desses achados em coortes maiores.

Os autores também observam a expressão diferencial de diversas proteínas do tecido conjuntivo em indivíduos com DA, reforçando a hipótese de que essas alterações possam refletir processos fisiopatológicos da doença. Nesse segundo artigo, Kärkkäinen *et al.* (2025c) acrescentaram ainda a necessidade de investigar quando essas alterações proteicas surgem durante a progressão da DA, considerando seu potencial para a identificação de alterações em estágios iniciais.

Em outro artigo transversal, Kärkkäinen *et al.* (2026) identificaram alterações na expressão de 33 proteínas em indivíduos com comprometimento cognitivo leve (CCL), relacionadas ao estresse oxidativo, à inflamação, à estabilidade do citoesqueleto e ao metabolismo proteico. Embora essas alterações apresentassem um padrão semelhante ao observado na doença de Alzheimer (DA), esse achado não permite estabelecer equivalência entre as duas condições nem confirmar que os indivíduos com CCL apresentem alterações específicas da DA. Os autores também observaram diferenças na intensidade de algumas alterações proteicas entre os grupos com CCL e DA, possivelmente relacionadas ao uso de

medicamentos pelos pacientes com DA, hipótese que requer investigação adicional.

Uma revisão sistemática apontou que os marcadores mais frequentes na doença de Alzheimer são a lipocalina-1, lisozima-C e lacritina, eIF4E, Aβ38, Aβ40, Aβ42, t-Tau e p-Tau (Król-Grzymała *et al.*, 2022). Em outra investigação, Bailey *et al.* (2025) observaram níveis mais elevados de tau total e pTau181 no fluido lacrimal de indivíduos com transtorno neurocognitivo. Embora esses achados reforcem o interesse na investigação de proteínas relacionadas à neurodegeneração, os resultados obtidos em populações com transtornos neurocognitivos não devem ser interpretados automaticamente como evidência de especificidade para a doença de Alzheimer.

Adicionalmente, Sampani *et al.* (2024) detectaram Aβ40, Aβ42, tau total (t-Tau) e tau fosforilada (pTau181) no fluido lacrimal, cujas concentrações relativas foram superiores às observadas nos demais compartimentos analisados, incluindo o plasma. Entretanto, os autores ressaltam que a concentração desses biomarcadores nas lágrimas pode ter sido influenciada pela evaporação lacrimal, além de reconhecerem limitações relacionadas ao tamanho amostral e à ausência de participantes com diagnóstico formal de demência. Dessa forma, embora os achados demonstrem a possibilidade de detectar proteínas associadas à doença de Alzheimer no fluido lacrimal, sua utilidade como biomarcadores diagnósticos ou prognósticos permanece por esclarecer.

Paralelamente, a pesquisa de Gharbyia *et al.* (2023), infere que os baixos níveis de Aβ1-42 podem representar um biomarcador específico, sensível, não invasivo e de baixo custo para a Doença de Alzheimer e para o declínio cognitivo leve. Ademais, associação observada entre os níveis lacrimais de Aβ1-42 e os achados de tomografia computadorizada pode contribuir para a hipótese de uma relação entre alterações oculares e processos neurodegenerativos. A inclusão de indivíduos com comprometimento cognitivo leve relacionado à doença de Alzheimer permite explorar a presença de alterações lacrimais em fases clínicas anteriores à demência. Entretanto, esse resultado deve ser interpretado à luz dos critérios de classificação utilizados no estudo, não sendo suficiente, isoladamente, para demonstrar que a Aβ1-42 lacrimal possa diferenciar a doença de Alzheimer de outras causas de comprometimento cognitivo.

Uma fronteira emergente na área diz respeito a análise das vesículas extracelulares (VEs) no fluido lacrimal. Como as VEs atuam na comunicação intercelular do sistema

nervoso e no transporte de proteínas, RNA e metabólitos, sua caracterização proteômica oferece uma janela valiosa para detectar a neurodegeneração antes do surgimento dos marcadores tradicionais (Quiroz-Baez; Hernández-Ortega; Martínez-Martínez, 2020). Especificamente, demonstrou-se maior concentração de pTau-181 na fração associada às VEs do que na fração livre, sugerindo que a análise vesicular otimiza a sensibilidade do teste (Schmeetz *et al.*, 2025). Embora o isolamento de VEs não constitua uma ferramenta diagnóstica isolada devido à falta de protocolos padronizados de purificação, sua combinação com outros biomarcadores lacrimais representa uma abordagem diagnóstica robusta (López-Cuenca *et al.*, 2026).

Em outra perspectiva, Fotovat-Ahmadi *et al.* (2025) sintetiza, em sua análise proteômica lacrimal, os achados de Lee *et al.* (2023), no qual identificou 75 proteínas diferencialmente expressas no fluido lacrimal entre pacientes com doença de Alzheimer e controles. A partir dessa triagem, a CAP1 foi selecionada como potencial biomarcador e posteriormente avaliada em uma coorte de verificação, apresentando elevado desempenho na discriminação da doença de Alzheimer. Em síntese, embora subsista a necessidade de padronização metodológica, amostragem ampliada e correlação com exames padrão-ouro (LCR e PET-scan), os dados comprovam a viabilidade do fluido lacrimal como matriz para o diagnóstico e monitoramento da doença de Alzheimer.

Entre os trabalhos classificados na categoria de proteínas com potencial diagnóstico, observa-se que o fluido lacrimal apresenta diferentes alterações proteicas potencialmente relacionadas à doença de Alzheimer (DA) e ao comprometimento cognitivo. Os achados abrangem proteínas envolvidas na manutenção e defesa da superfície ocular, moléculas relacionadas à fisiopatologia amiloide e componentes do metabolismo antioxidante. Entretanto, os candidatos identificados são heterogêneos e foram investigados em populações, desfechos clínicos e condições metodológicas distintas, de modo que seu potencial diagnóstico permanece em investigação.

Entre as produções científicas realizadas especificamente em indivíduos com DA, Kalló *et al.* (2016) identificaram alterações na taxa de fluxo lacrimal, na concentração total de proteínas e na composição da barreira química das lágrimas. Embora diversas proteínas tenham apresentado alterações, a combinação de lipocalina-1, dermcidina, lisozima-C e lacritina apresentou sensibilidade de 81% e especificidade de 77% nesta pesquisa para

discriminar indivíduos com DA dos controles, sugerindo que um painel proteico pode apresentar maior capacidade discriminatória do que marcadores avaliados isoladamente.

A natureza dessas proteínas, contudo, impõe limitações à interpretação dos resultados. Lipocalina-1, lisozima-C e lacritina estão relacionadas à manutenção e proteção da superfície ocular, enquanto a dermcidina apresenta atividade antimicrobiana. Assim, as alterações observadas não podem ser atribuídas exclusivamente aos processos neurodegenerativos da DA. Kenny *et al. (*2019) ilustram essa limitação ao analisarem o proteoma lacrimal de indivíduos com comprometimento cognitivo leve, DA e controles, nos quais identificaram o fator de iniciação da tradução eucariótica 4E (eIF4E), detectado em cinco amostras de DA e ausente nos controles. Entretanto, a tentativa posterior de confirmação por Western blot não reproduziu esse achado, demonstrando que a identificação inicial de uma proteína por análise proteômica não é suficiente para estabelecer sua validade como biomarcador.

Uma abordagem mais diretamente relacionada à fisiopatologia da DA foi apresentada por Gharbiya *et al.* (2023), que avaliaram Aβ1-42, APP-CTF e tau fosforilada nas lágrimas de indivíduos com comprometimento cognitivo leve relacionado à DA, DA leve a moderada e controles saudáveis. A Aβ1-42 apresentou redução nos grupos com comprometimento cognitivo leve e DA, enquanto APP-CTF e tau fosforilada não apresentaram diferenças significativas. Para Aβ1-42, foi observada AUC de 0,91, com sensibilidade de 81% e especificidade de 93%, além de associação com medidas psicométricas e parâmetros relacionados à espessura da coroide.

Esses resultados indicam que as alterações lacrimais podem refletir processos biologicamente distintos. Enquanto os achados de Kalló *et al.* (2016) envolveram principalmente proteínas relacionadas à superfície ocular e à sua defesa, a identificação de Aβ1-42 sugere que as lágrimas também podem apresentar alterações associadas à patologia amiloide. Por outro lado, a ausência de diferenças significativas para APP-CTF e tau fosforilada demonstra que componentes reconhecidamente relacionados à fisiopatologia da DA não necessariamente apresentam alterações detectáveis nesse fluido. Esse contraste reforça a necessidade de determinar quais moléculas apresentam desempenho discriminatório consistente e reprodutível.

Uma perspectiva complementar foi apresentada por Yuan *et al.* (2024), em um caso-controle pareado, de caráter exploratório, que não investigou especificamente indivíduos com

diagnóstico de DA, mas participantes classificados como apresentando demência, comprometimento cognitivo leve ou cognição normal. Foram avaliados 13 participantes com demência, 34 com comprometimento cognitivo leve e 34 controles com cognição normal. Os autores identificaram 70 proteínas lacrimais significativamente associadas à demência, sendo 37 com associação positiva e 33 com associação inversa. Essas proteínas apresentaram a mesma direção de associação em relação ao comprometimento cognitivo leve e estavam relacionadas a processos como desenvolvimento de neurônios do sistema nervoso central, terminação da tradução eucariótica e biossíntese de amidas. Além disso, a incorporação de um painel de 13 proteínas aos fatores de risco tradicionais aumentou a AUC para discriminação de demência de 0,813 para 0,971.

Embora os resultados discutidos por Yuan *et al.* (2024) indiquem capacidade discriminatória do painel proteico para demência na população estudada, a ausência de especificação etiológica desse desfecho impede atribuir diretamente o desempenho observado ao diagnóstico da doença de Alzheimer. Além disso, a associação das proteínas com diferentes níveis de comprometimento cognitivo sugere seu potencial para investigação de alterações cognitivas, cuja especificidade para a DA ainda precisa ser estabelecida.

A relação entre proteínas lacrimais e alterações biológicas associadas à DA também foi investigada por Van de Sande *et al.* (2026). O artigo incluiu indivíduos cognitivamente normais, com comprometimento cognitivo leve e com demência, classificados adicionalmente segundo a positividade amiloide no PET. Foram identificadas 703 proteínas, observando-se maior expressão da glutationa sintetase (GSS) no grupo com demência em comparação aos participantes cognitivamente normais. Entretanto, na validação direcionada, não foram observadas diferenças significativas nas concentrações de GSS ou glutationa entre os grupos definidos pelo estado cognitivo. Em contrapartida, ambos os marcadores apresentaram concentrações mais elevadas nos participantes com PET amiloide positivo em comparação àqueles com resultado negativo.

Esses achados Van de Sande *et al.* (2026) sugerem uma possível associação entre os marcadores lacrimais e a presença de alterações biológicas relacionadas à deposição de amiloide, mas não permitem estabelecer sua especificidade para a DA nem confirmar sua utilidade para distinguir clinicamente indivíduos com DA, CCL ou cognição normal.

Dessa forma, a distinção entre os grupos definidos pela condição cognitiva e aqueles

definidos pela positividade amiloide é relevante, pois os resultados sugerem que a expressão dos marcadores pode se relacionar de maneira diferente com a apresentação clínica e com a presença de alterações biológicas associadas à DA. Portanto, esses achados não devem ser interpretados como equivalentes à demonstração de acurácia diagnóstica para a doença.

As revisões de Bălașa, Chircov e Grumezescu (2020), Chaitanuwong *et al.* (2023) e Kaštelan *et al.* (2023) contextualizam esses achados no cenário mais amplo da investigação de biomarcadores da DA. A primeira aborda as lágrimas entre diferentes fluidos corporais, a segunda às discute em conjunto com outros biomarcadores oculares, enquanto a terceira concentra-se especificamente nos biomarcadores lacrimais relacionados à DA. De modo geral, essas revisões reconhecem o interesse das lágrimas como fonte potencial de biomarcadores, mas destacam a heterogeneidade dos resultados e a necessidade de maior padronização e validação.

De forma conjunta, as evidências desta categoria indicam que o fluido lacrimal apresenta potencial como fonte de biomarcadores relacionados à DA, à patologia amiloide e, de maneira mais ampla, ao comprometimento cognitivo e à demência. Entretanto, as diferenças entre populações, desfechos e metodologias impedem que os resultados sejam considerados equivalentes ou atribuídos, em sua totalidade, especificamente à DA. A diversidade dos candidatos, o tamanho reduzido de algumas amostras, o caráter exploratório de parte das investigações e a limitada validação externa ainda impedem a definição de uma assinatura proteica lacrimal estabelecida para o diagnóstico da doença. Assim, os achados sustentam o potencial das lágrimas como fonte de biomarcadores minimamente invasivos, mas indicam que sua utilidade clínica dependerá da demonstração de especificidade, reprodutibilidade e desempenho consistente em trabalhos maiores, longitudinais, multicêntricos e metodologicamente padronizados.

Por último, entre as produções que relataram proteínas sem potencial diagnóstico demonstrado (n=2), destaca-se a proteína induzida por prolactina (PIP), por exemplo, que apresentou redução em pacientes com doença de Alzheimer em diferentes estudos, sugerindo alteração da homeostase lacrimal. Entretanto, esse comportamento não parece ser exclusivo da doença, uma vez que alterações na expressão da proteína também foram descritas em outras condições, como doença de Parkinson, degeneração macular relacionada à idade e síndrome do olho seco. Essa variabilidade limita sua especificidade e indica que sua redução

pode refletir alterações da superfície ocular, inflamação ou modificações da função lacrimal associadas ao envelhecimento, e não necessariamente processos neurodegenerativos específicos da doença de Alzheimer (Chmiel *et al.*, 2026).

De forma adicional, Gijs *et al.* (2021) identificaram níveis elevados de Aβ40 e t-tau no fluido lacrimal de indivíduos com comprometimento cognitivo, com tendência de aumento conforme a gravidade clínica. Apesar disso, a maioria dessas diferenças não alcançou significância estatística, o que foi relacionado à elevada variabilidade dos resultados e ao pequeno tamanho amostral. O t-tau lacrimal apresentou níveis mais elevados nos pacientes com demência e naqueles classificados como positivos para neurodegeneração pelo sistema A/T/N, sugerindo uma possível relação entre alterações da proteína tau no fluido lacrimal e marcadores de neurodegeneração. Contudo, a ausência de diferenças estatisticamente significativas consistentes e de valores de corte estabelecidos impediu determinar sua utilidade diagnóstica. Além disso, como os resultados foram obtidos em grupos definidos por comprometimento cognitivo e indicadores biológicos, não é possível atribuir essas alterações exclusivamente à doença de Alzheimer.

Algumas limitações devem ser consideradas na interpretação desses achados. Primeiramente, observou-se importante heterogeneidade entre os artigos incluídos quanto às características das populações avaliadas, aos critérios utilizados para definir doença de Alzheimer, comprometimento cognitivo ou positividade para alterações relacionadas à doença, bem como aos métodos de coleta, processamento e análise do fluido lacrimal. Essa variabilidade dificulta a comparação direta entre os resultados e impede a definição de um perfil proteico lacrimal único associado à doença de Alzheimer.

Além disso, parte das publicações apresentou amostras reduzidas e caráter exploratório, com diferentes níveis de evidência e ausência de validação independente dos biomarcadores identificados. Adicionalmente, os desfechos clínicos e biológicos investigados não foram uniformes: enquanto alguns estudos avaliaram indivíduos com diagnóstico clínico de doença de Alzheimer, outros incluíram participantes com comprometimento cognitivo leve, demência de etiologia não especificada ou positividade para biomarcadores de patologia amiloide. Essas diferenças restringem a comparabilidade dos resultados e impedem que as associações observadas sejam generalizadas indistintamente para o diagnóstico da doença de Alzheimer.

Outro aspecto relevante refere-se à ausência de padronização dos procedimentos relacionados ao fluido lacrimal, incluindo coleta, armazenamento, normalização e métodos de quantificação das proteínas. Essas características podem contribuir para a variabilidade observada entre os dados encontrados e dificultar a reprodução dos resultados. Adicionalmente, algumas proteínas identificadas como potenciais biomarcadores também apresentam alterações em outras condições neurológicas, oftalmológicas ou relacionadas à superfície ocular, reduzindo sua especificidade para a doença de Alzheimer.

Dessa forma, embora os trabalhos analisados indiquem que o fluido lacrimal apresenta potencial como fonte de biomarcadores não invasivos, os achados ainda não permitem estabelecer uma assinatura proteica lacrimal específica ou valores de corte amplamente aplicáveis para o diagnóstico da doença.

Finalmente, a predominância de análises exploratórias e a limitada disponibilidade de estudos longitudinais, multicêntricos e de validação independente reforçam a necessidade de pesquisas futuras com amostras maiores e populações mais bem caracterizadas, utilizando protocolos padronizados e comparando os biomarcadores lacrimais com métodos diagnósticos estabelecidos.

Considerações Finais

Esta revisão integrativa permitiu reunir e sistematizar as evidências científicas disponíveis sobre o uso do proteoma lacrimal como potencial biomarcador do comprometimento cognitivo e da Doença de Alzheimer. Os 20 estudos analisados reuniram diferentes proteínas presentes no fluido lacrimal, como Aβ1-42, CAP1, GSS, lipocalina-1, lisozima-C, lacritina, t-Tau e p-Tau, que apresentam alterações associadas à doença de Alzheimer ou ao comprometimento cognitivo, algumas com capacidade discriminatória promissora.

Os achados reforçam, portanto, que o fluido lacrimal apresenta potencial como fonte de biomarcadores minimamente invasivos, especialmente por permitir a investigação de alterações relacionadas à patologia amiloide, ao estresse oxidativo e ao perfil proteômico associado ao comprometimento cognitivo. Entretanto, a heterogeneidade dos marcadores, populações e métodos ainda impede a definição de uma assinatura proteica lacrimal

estabelecida para uso diagnóstico.

Assim, embora os resultados respondam ao objetivo ao demonstrar proteínas com potencial de associação e discriminação, sua aplicação clínica ainda depende de estudos maiores, longitudinais e metodologicamente padronizados, capazes de confirmar sua especificidade, reprodutibilidade e desempenho diagnóstico. Compreender com maior profundidade a aplicabilidade do proteoma lacrimal no declínio cognitivo poderá, no futuro, subsidiar estratégias diagnósticas e terapêuticas mais precisas e sensíveis, contribuindo para o avanço do cuidado às pacientes com Doença de Alzheimer e com comprometimento cognitivo.

Referências

BAILEY, Maisie *et al.* Biomarcadores neurodegenerativos baseados em lágrimas para o rastreio da doença de Alzheimer na América Latina. **medRxiv** , p. 2025.10. 17.25338259, 2025.

BĂLAȘA, Adrian Florian; CHIRCOV, Cristina; GRUMEZESCU, Alexandru Mihai. Body fluid biomarkers for Alzheimer's disease—an up-to-date overview. **Biomedicines**, v. 8, n. 10, p. 421, 2020.

CENNAMO, Gilda *et al.* Surface-enhanced Raman spectroscopy of tears: toward a diagnostic tool for neurodegenerative disease identification. **Journal of biomedical optics**, v. 25, n. 8, p. 087002-087002, 2020.

CHAITANUWONG, Pareena *et al.* Potential ocular biomarkers for early detection of Alzheimer's disease and their roles in artificial intelligence studies. **Neurology and Therapy**, v. 12, n. 5, p. 1517-1532, 2023.

CHMIEL, James *et al.* Emerging Function of Prolactin-Inducible Protein—Is This Important Tear Protein Found in Alzheimer's Disease?. **Cells**, v. 15, n. 11, p. 1029, 2026.

COHEN, Ann D. *et al.* Fluid and PET biomarkers for amyloid pathology in Alzheimer's disease. **Molecular and cellular neuroscience**, v. 97, p. 3-17, 2019.

DE SOUSA, Milena Nunes Alves; BEZERRA, André Luiz Dantas; DO EGYPTO, Ilana Andrade Santos. Trilhando o caminho do conhecimento: o método de revisão integrativa para análise e síntese da literatura científica. **Observatorio de la economía latinoamericana**, v. 21, n. 10, p. 18448-18483, 2023.

DEL PRETE, Salvatore *et al.* Tear liquid for predictive diagnosis of Alzheimer's disease. **Reports**, v. 4, n. 3, p. 26, 2021.

FOTOVAT-AHMADI, Navid *et al.* The ocular surface tear film as a biomarker for systemic health. **The Ocular Surface**, v. 37, p. 283-300, 2025.

GHARBIYA, Magda *et al.* Beta-amyloid peptide in tears: an early diagnostic marker of Alzheimer's disease correlated with choroidal thickness. **International journal of molecular sciences**, v. 24, n. 3, p. 2590, 2023.
GIJS, Marlies et al. Association of tear fluid amyloid and tau levels with disease severity and neurodegeneration. **Scientific reports**, v. 11, n. 1, p. 22675, 2021.

KALLÓ, Gergő *et al.* Changes in the chemical barrier composition of tears in Alzheimer's disease reveal potential tear diagnostic biomarkers. **PloS one**, v. 11, n. 6, p. e0158000, 2016.

KÄRKKÄINEN, Virve *et al.* Altered tear fluid protein expression in persons with mild cognitive impairment. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 110, n. 1, p. 109-119, 2026.

KÄRKKÄINEN, Virve *et al.* Altered tear fluid protein expression in persons with mild Alzheimer's disease in proteins involved in oxidative stress, protein synthesis, and energy metabolism. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 105, n. 1, p. 292-301, 2025a.

KÄRKKÄINEN, Virve *et al.* Neuroinflammation markers in tear fluid of mild Alzheimer's disease. **Journal of Molecular Neuroscience**, v. 75, n. 2, p. 73, 2025b.

KÄRKKÄINEN, Virve *et al.* Tear fluid reflects the altered protein expressions of Alzheimer's disease patients in proteins involved in protein repair and clearance system or the regulation of cytoskeleton. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 108, n. 1_suppl, p. S42-S49, 2025c.

KAŠTELAN, Snježana *et al.* Tear biomarkers and Alzheimer's disease. **International journal of molecular sciences**, v. 24, n. 17, p. 13429, 2023.

KENNY, Aidan *et al.* Proteins and microRNAs are differentially expressed in tear fluid from patients with Alzheimer's disease. **Scientific reports**, v. 9, n. 1, p. 15437, 2019.

KRÓL-GRZYMAŁA, Angelika *et al.* Tear biomarkers in Alzheimer's and Parkinson's diseases, and multiple sclerosis: implications for diagnosis (systematic review). **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 17, p. 10123, 2022.

Lee, S., Kim, E., Moon, CE. *et al.* Amplified fluorogenic immunoassay for early diagnosis and monitoring of Alzheimer's disease from tear fluid. *Nat Commun* **14**, 8153 (2023).

LÓPEZ-CUENCA, Inés *et al.* Tears as a window to Alzheimer's disease: A systematic review of biomarkers for early detection. **Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring**, v. 18, n. 1, p. e70268, 2026.

QUIROZ-BAEZ, Ricardo; HERNÁNDEZ-ORTEGA, Karina; MARTÍNEZ-MARTÍNEZ, Eduardo. Insights into the proteomic profiling of extracellular vesicles for the identification of early biomarkers of neurodegeneration. **Frontiers in neurology**, v. 11, p. 580030, 2020.

ROMAUS-SANJURJO, Daniel *et al.* Alzheimer's disease seen through the eye: ocular alterations and neurodegeneration. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 5, p. 2486, 2022.

SAMPANI, Konstantina *et al.* Neurodegenerative biomarkers in different chambers of the eye relative to plasma: an agreement validation study. **Alzheimer's research & therapy**, v. 16, n. 1, p. 192, 2024.

SCHMEETZ, Jente *et al.* Enrichment of phosphorylated Tau 181 levels in tear fluid-derived extracellular vesicles. **Neurobiology of Disease**, p. 107134, 2025.

TENCHOV, Rumiana; SASSO, Janet M.; ZHOU, Qiongqiong Angela. Alzheimer's disease: exploring the landscape of cognitive decline. **ACS Chemical Neuroscience**, v. 15, n. 21, p. 3800, 2024.

VAN DE SANDE, Nienke *et al.* Association of tear fluid glutathione synthetase and glutathione levels with amyloid positivity. **Scientific reports**, v. 16, n. 1, p. 17143, 2026.

VAN DE SANDE, Nienke *et al.* Tear biomarkers for Alzheimer's disease screening and diagnosis (the TearAD study): design and rationale of an observational longitudinal multicenter study. **BMC neurology**, v. 23, n. 1, p. 293, 2023.

VRAHATIS, Aristidis G. *et al.* Revolutionizing the early detection of Alzheimer's disease through non-invasive biomarkers: the role of artificial intelligence and deep learning. **Sensors**, v. 23, n. 9, p. 4184, 2023.

YUAN, Changzheng *et al.* Tear proteomic signature associated with mild cognitive impairment and dementia: an exploratory analysis. **Alzheimer's & Dementia**, v. 20, p. e089992, 2024.

ZAHEER, Amna *et al.* Liquid clues: tear film biomarkers unravelling Alzheimer's mysteries. **Annals of Medicine and Surgery**, v. 86, n. 6, p. 3499, 2024.

As referências ao final do trabalho devem ser elaboradas com base na ABNT NBR 6023/2018.